

69/40/004
PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

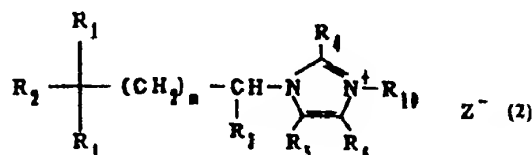
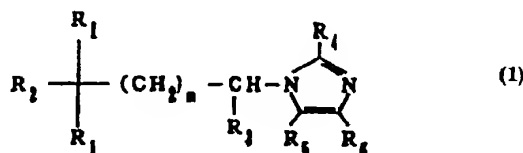


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 6 C07D 233/60, 233/61, 235/08, A61K 31/415		A1	(11) 国際公開番号 WO 95/15951
			(43) 国際公開日 1995年6月15日 (15.06.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/02021 (22) 国際出願日 1994年12月1日 (01. 12. 94)		(81) 指定国 AU, CA, CN, HU, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, NL, PT, SE).	
(30) 優先権データ 特願平5/341467 1993年12月10日 (10. 12. 93) JP 特願平5/319355 1994年11月29日 (29. 11. 94) JP		添付公開書類 国際調査報告書	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒101 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo, (JP)		BEST AVAILABLE COPY	
(72) 発明者; および			
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 宮地弘幸 (MIYACHI, Hiroyuki) (JP/JP) 〒347 埼玉県加須市大字久下1676-41 Saitama, (JP)			
岡崎 敬 (OKAZAKI, Kei) (JP/JP) 〒329-01 栃木県下都賀郡野木町友沼4905-2 Tochigi, (JP)			
清田博己 (KIYOTA, Hiromi) (JP/JP) 〒329-01 栃木県下都賀郡野木町友沼6096 Tochigi, (JP)			
(74) 代理人 弁理士 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi) 〒101 東京都千代田区神田北乗物町16番地 英ビル Tokyo, (JP)			

(54) Title : NOVEL IMIDAZOLE DERIVATIVE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

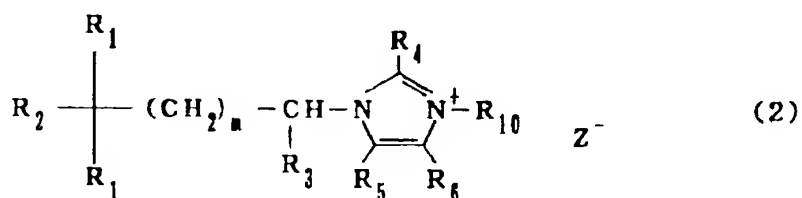
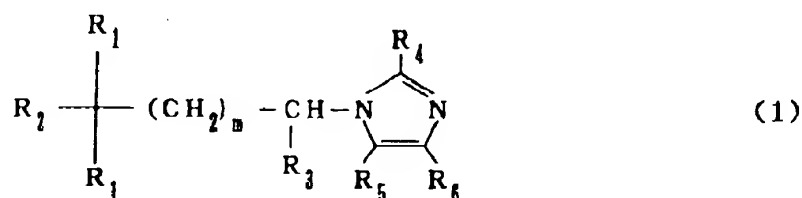
(54) 発明の名称 新規イミダゾール誘導体及びその製造法



(57) Abstract

A novel imidazole derivative represented by general formula (1) or (2) to be used as a selective muscarine antagonist, wherein R₁ represents optionally substituted phenyl or thienyl; R₂ represents cyano, hydroxy, carboxy, CONR₇R₈ (wherein R₇ and R₈ represent each independently hydrogen or lower alkyl, or R₇ and R₈ may form together a ring comprising an alkylene chain which may contain a heteroatom) or COOR₉ (wherein R₉ represents lower alkylene); R₃ represents hydrogen or lower alkyl; R₄, R₅ and R₆ represent each independently hydrogen, optionally substituted lower alkyl or cycloalkyl, or R₅ and R₆ may form a fused benzene ring; R₁₀ represents lower alkyl or optionally substituted aralkyl; m represents an integer of 1 to 6; and Z represents halogen.

(57) 要約 本発明は選択的ムスカリン拮抗物質としてのイミダゾール誘導体を開発したもので、一般式(1)又は(2)



[式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_2 はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $CONR_7$ R_8 基(式中、 R_7 、 R_8 は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は R_7 と R_8 はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い)又は $COOR_9$ 基(式中、 R_9 は低級アルキル基を表す)を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 、 R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 、 R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 R_{10} は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラルキル基を表し、 m は1から6の整数を表し、 Z はハロゲン原子を表す]で表されるイミダゾール誘導体である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MW	モザンビーク	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ	BZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		

明 細 書

新規イミダゾール誘導体及びその製造法

技術分野

本発明は、医薬品として有用な新規イミダゾール誘導体に関し、更に特定すれば、抗コリン薬、とりわけ選択的なムスカリン受容体拮抗薬であるイミダゾール誘導体、その製造方法並びにそれを含有する薬剤に関する。

背景技術

抗コリン薬は鎮痙作用及び抗分泌作用を有し、腸や膀胱等の機能障害の治療薬としての有用性を有している。現在、抗コリン薬としては、アトロピンのようなアルカロイド類、オキシブチニンや臭化プロパンテリンのようなアミノアルコールエステル類及びその四級アンモニウム塩などが知られており、これらはムスカリン性アセチルコリン受容体の遮断薬である。しかし、これら化合物の拮抗作用には臓器選択性が乏しいために副作用の発現が問題となっている。そのため、臨床の場においては、選択性の高い抗コリン薬の開発が望まれている。

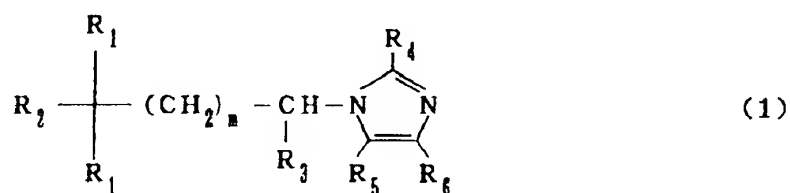
また、置換基としてイミダゾール基を有するムスカリン受容体拮抗薬としては、5-[1(イミダゾール)メチル]-3,3-ジ置換-2(3H)-フラノン誘導体の報告(特開平4-103581号公報)があるが、本発明の発明化合物とは構造を異にするものであり、効力的にも満足できるものではない。

本発明は、心臓のムスカリン受容体よりも、平滑筋のムスカリン受容体に対する選択性が高く、強力な拮抗作用を有する薬物を提供

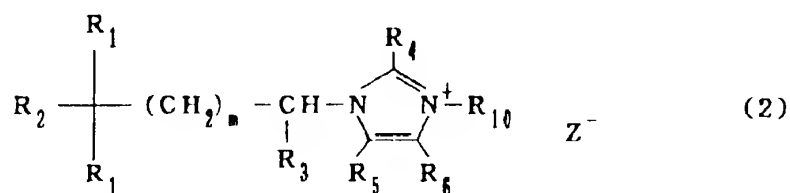
するためのものである。

発明の開示

本発明者は、上述の目的のためイミダゾール誘導体に着目し、鋭意研究を重ねた結果、一般式（１）



〔式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_2 はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $CONR_7R_8$ 基（式中、 R_7 、 R_8 は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は R_7 と R_8 はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又は $COOR_9$ 基（式中、 R_9 は低級アルキル基を表す）を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 、 R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 、 R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 m は１から６の整数を表す〕又は一般式（２）



[式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_2 はシアノ基、水酸基、カルボキシ基、 $CONR_7R_8$ 基（式中、 R_7 , R_8 は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は R_7 と R_8 はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又は $COOR_9$ 基（式中、 R_9 は低級アルキル基を表す）を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 , R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 , R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 R_{10} は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラルキル基を表し、 m は1 から6 の整数を表し、 Z はハロゲン原子を表す]

で表されるイミダゾール誘導体が、強い抗コリン作用、とりわけ消化管、気管、膀胱等の平滑筋のムスカリン受容体を選択的で強力な拮抗作用を有することを見い出し、本発明を完成するに至った。

そのため、本発明化合物は、過敏性腸症候群、憩室疾患、機能性下痢、食道無弛緩症、噴門痙攣等の消化管自動運動性障害治療、胆道、尿道の痙攣、尿失禁等の治療、慢性気道閉塞性疾患の治療等の医薬用途に有用である。

本発明において示されるフェニル基の「置換基」とはハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、フェニル基等が挙げられる。「ハロゲン」としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

「低級アルキル基」とはメチル、エチル、イソプロピル等の直鎖又は分枝状の炭素数1 から6 のものが挙げられる。

「低級アルコキシ基」とはメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基等、酸素原子に直鎖又は分枝状の炭素数1 から6 のアルキル

基が結合したものが挙げられる。

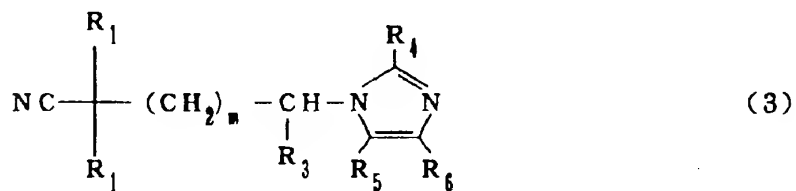
「低級アルキル基の置換基」としてはハロゲン、低級アルコキシ基、水酸基、フェニル基等が挙げられる。

「シクロアルキル基」とはシクロプロピル、シクロヘキシル等、炭素数 3 から 8 の脂環式炭化水素が挙げられる。

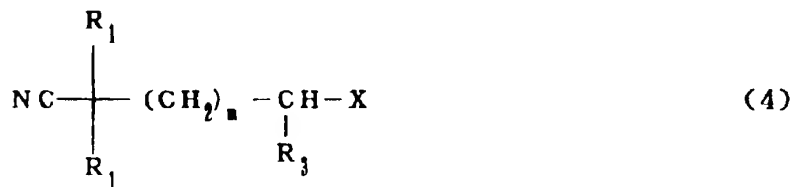
「アラルキル基」とはベンジル、フェニルエチル等の、置換基を有していても良いフェニル基に直鎖状又は分枝状の炭素数 1 から 6 のアルキレン基が結合したものが挙げられる。

「ヘテロ原子」とは、酸素原子、硫黄原子、窒素原子が挙げられる。

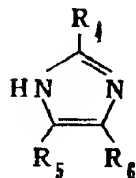
本発明において、一般式 (3)



[式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び m は前述の通り]
で示される化合物は一般式 (4)



[式中、 R_1 、 R_3 及び m は前述の通りであり、 X は脱離基を表す]
で表される化合物に一般式 (5)



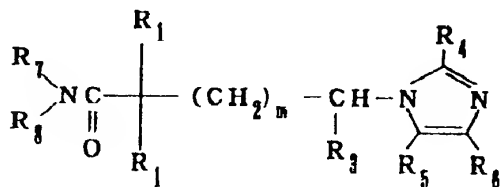
(5)

[式中、 R_4 、 R_5 及び R_6 は前述の通り]
で表される化合物を、好ましくは塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。

ここで「脱離基」としてはハロゲン、メタンスルホニルオキシ基等の脂肪族スルホニルオキシ基又はトルエンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。

反応は、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、N, N'-ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、キシレン等の有機溶媒中で、塩基として水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、又はトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下に 0 から 200℃で、好ましくは 60 から 150℃で実施され得る。

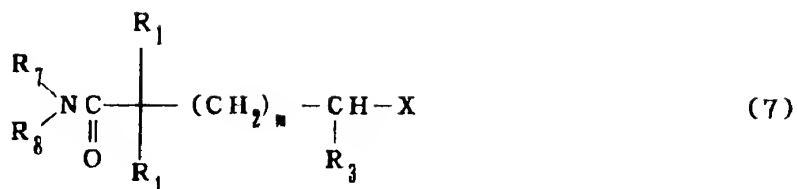
また、本発明において、一般式 (6)



(6)

[式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び m は前述の通り]

で示される化合物は一般式 (7)



[式中、 R_1 , R_3 , R_7 , R_8 及び m は前述の通りであり、 X は脱離基を表す]

で示される化合物に一般式 (5)

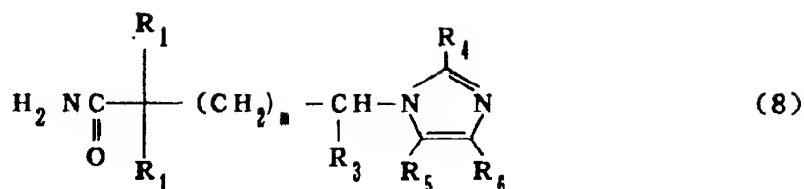


[式中、 R_4 , R_5 及び R_6 は前述の通り]

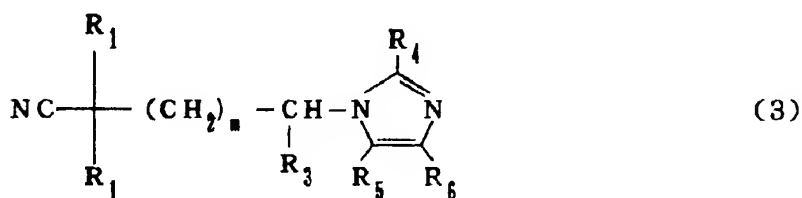
で表される化合物を、好ましくは塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。

反応は、ジメチルホルムアミド、 N -メチルピロリドン、 N , N' -ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、キシレン等の有機溶媒中で、塩基として水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩等の無機塩基、又はトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下に 0 から 200℃ で、好ましくは 60 から 150℃ で実施され得る。

また、本発明において、一般式 (8)



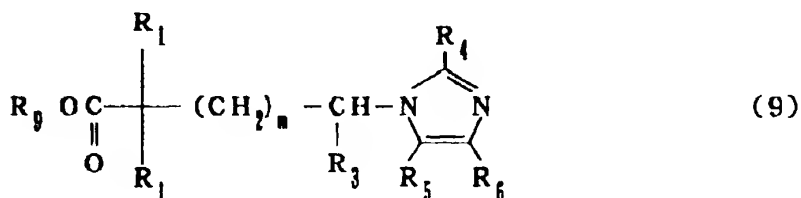
[式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び m は前述の通り]
 で示される化合物は一般式 (3)



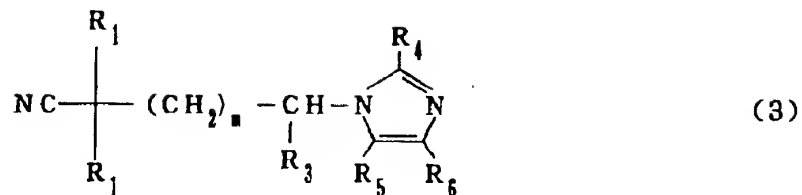
[式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び m は前述の通り]
 で表される化合物を加水分解することにより製造することができる。

反応は硫酸、ポリリン酸中等の含水酸性溶液中か、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の含水アルカリ性水溶液中で 0 から 150 °C で、好ましくは 100 から 150 °C で実施され得る。

更に本発明において、一般式 (9)



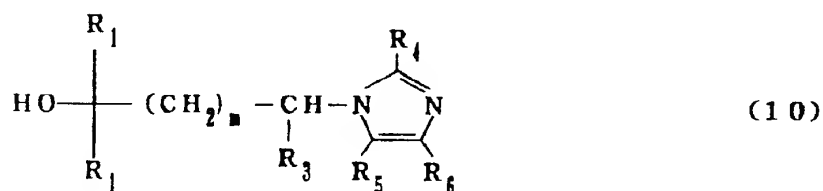
[式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 及び m は前述の通り]
 で表される化合物は一般式 (3)



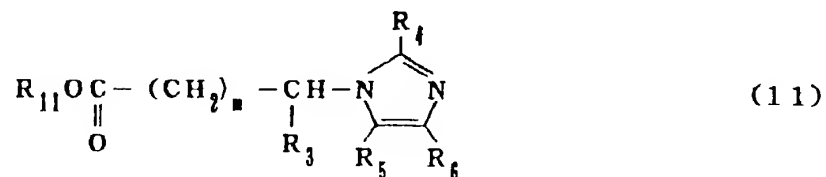
[式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び m は前述の通り]
 で表される化合物を加アルコール分解することにより製造することができる。

反応は硫酸等の無機酸又は p -トルエンスルホン酸等の有機酸の存在下、含水アルコール中で 0 から 150℃ で、好ましくは 100 から 150℃ で実施され得る。

更に本発明において、一般式 (10)



[式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び m は前述の通り]
 で表される化合物は一般式 (11)



[式中、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び m は前述の通りであり、 R_{11} は低級アルキル基を表す]

で表される化合物と一般式 (12)

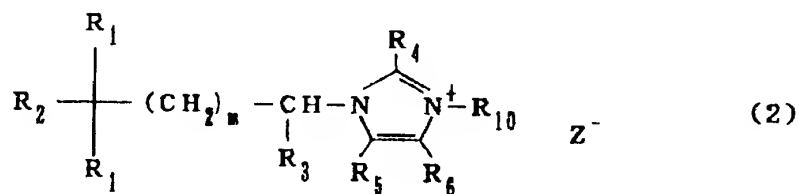


[式中、 R_1 は前述の通りであり、 Y はリチウム又はマグネシウムハロゲン化物を表す]

で表される化合物を不活性ガス中で反応させることにより製造することができる。

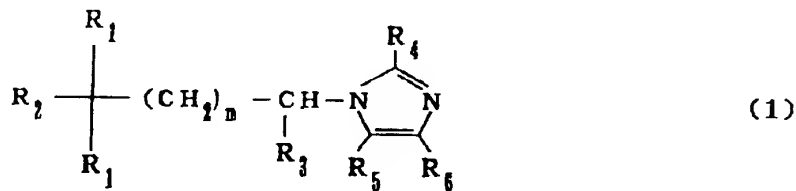
反応は乾燥したテトラヒドロフラン、エーテル中で、 -78 から 30 $^{\circ}\text{C}$ で実施され得る。

更に、一般式 (2)



[式中、 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{10} 及び m は前述の通りであり、 Z はハロゲン原子を表す]

で表される化合物は一般式 (1)



[式中、 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 及び m は前述の通り] で表される化合物と一般式 (13)



[式中、 R_{10} 及び Z は前述の通り]

で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

反応は、アセトン、エタノール、アセトニトリル、ジメチルホル

ムアミド等の有機溶媒中で、0 から 100℃で実施され得る。

なお、本発明のイミダゾール誘導体においては、不斉炭素があるものについては光学異性体が存在するが、これらの異性体及び混合物はいずれも本発明に包含されるものである。

本発明の新規化合物は薬学的に許容し得る無機酸、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸、あるいは有機酸、例えばマレイン酸、フマル酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、ベンゼンスルホン酸等を常法に従って作用させることにより酸付加塩とすることができる。

更に本発明の新規化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤、又はシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは座剤等による非経口投与を挙げることができる。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により詳細に説明する。

(実施例1)

4 - (2 - メチル - 1 - イミダゾリル) - 2, 2 - ジフェニルブチロニトリル塩酸塩

4 - ブロモ - 2, 2 - ジフェニルブチロニトリル (3.00 g, 10.0 mmol)、2 - メチルイミダゾール (2.46 g, 30.0 mmol)、トリエチルアミン (1.40 ml, 10.0 mmol) 及びジメチルホルムアミド (50 ml) を混合し、封管中 150℃にて30時間加熱攪拌した。次に反応液を水中に移し、ベンゼン抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒; ジクロロメタン: エタノール = 10: 1) にて精製し、塩化水素エーテル溶液にて塩酸塩化した後、酢酸エチルより再結晶化し、2.60 g の標題化合物を無色粉末として得た。収率77%。

融点: 157~158.5 °C

元素分析値 (%) $C_{20}N_{19}N_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ として

計算値 C : 67.50 H : 6.23 N : 11.81

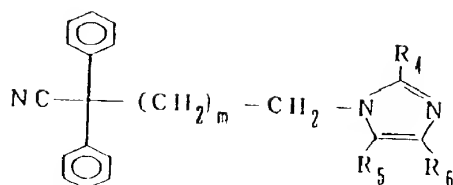
実測値 C : 67.55 H : 6.21 N : 11.99

^1H-NMR ($CDCl_3$, δ) 7.35–7.42 (10H, m)、6.90 (1H, s)、6.77 (1H, s)、3.90–3.94 (2H, m)、2.75–2.79 (2H, m)、2.25 (3H, s)

(実施例 2–10)

実施例 1 の方法に準じ、以下の化合物を合成した (表 1)。

[表1]



実施例	R ₄	R ₅	R ₆	m	塩	融点 (°C) (沸点)	組成式	元素分析 (%) 計算値/分析値
2	C ₂ H ₅	H	H	1	HCl	140- 141.5	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ • HCl • 1/5H ₂ O	C : 70.95 H : 6.35 N : 11.82 70.80 6.45 11.98
3	i-C ₃ H ₇	H	H	1	—	(230) 0.4mmHg	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ • 1/5H ₂ O	C : 79.34 H : 7.08 N : 12.62 79.47 7.04 11.57
4	H	H	H	1	—	(220) 0.4mmHg	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ • 1/5H ₂ O	C : 78.43 H : 6.03 N : 14.44 78.66 6.20 14.23
5	H	CH ₃	CH ₃	1	HCl	162- 165	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ • HCl	C : 71.68 H : 6.30 N : 11.94 71.34 6.35 11.89
6	H	-CH=CH-CH=CH-		1	HCl	166- 169	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ • HCl • 1/10H ₂ O	C : 73.53 H : 5.42 N : 11.19 73.44 5.57 11.16
7	CH ₃	H	H	2	—	123- 124	C ₂₁ H ₂₁ N ₃	C : 79.97 H : 6.71 N : 13.32 80.09 6.78 13.15
8	CH ₃	H	H	3	HCl	166- 167	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ • HCl • 1/2H ₂ O	C : 70.48 H : 6.72 N : 11.21 70.19 6.64 11.09
9	c-C ₃ H ₅	H	H	1	—	(250) 0.7mmHg	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ • 1/10H ₂ O	C : 80.26 H : 6.49 N : 12.76 80.17 6.56 12.67
10	CH ₃ OCH ₂ -	H	H	1	—	124- 126	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O	C : 76.11 H : 6.39 N : 12.68 76.11 6.40 12.29

(実施例11)

4 - (2 - メチル 1 - イミダゾリル) - 2, 2 - ジフェニルブチルアミド

4 - (2 - メチル - 1 - イミダゾリル) - 2, 2 - ジフェニルブチロニトリル (7.83 g, 26.0 mmol)、70%硫酸 (50ml) を混合し、

13

140 - 150 °Cにて40分攪拌した。反応液をアルカリ性とし、クロロホルムとエタノールの混合溶媒（5 : 1）で抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶化し、2.02 gの標題化合物を無色針状晶として得た。収率32%。

融点： 189~190 °C

元素分析値（%） $C_{20}H_{21}N_3O$ として

計算値 C : 75.21 H : 6.63 N : 13.16

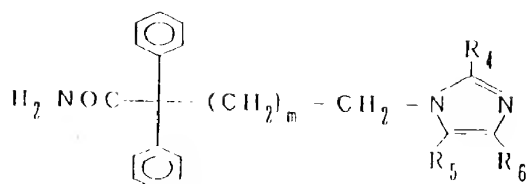
実測値 C : 74.98 H : 6.80 N : 13.00

^1H-NMR ($CDCl_3$, δ) 7.31-7.42 (10H, m)、6.85 (1H, s)、6.73 (1H, s)、5.49 (1H, s)、5.33 (1H, s)、3.77-3.82 (2H, m)、2.69-2.74 (2H, m)、2.23 (3H, s)

(実施例12-20)

実施例11の方法に準じ、以下の化合物を合成した（表2）。

[表2]



実施例	R ₄	R ₅	R ₆	m	融点 (°C)	組成式	元素分析 (%) 計算値 / 分析値
12	C ₂ H ₅	H	H	1	144-146	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O	C : 75.65 H : 6.95 N : 12.60 75.42 7.08 12.43
13	n-C ₃ H ₇	H	H	1	150-152	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O	C : 76.05 H : 7.25 N : 12.09 75.98 7.25 12.03
14	i-C ₃ H ₇	H	H	1	176-178	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O • 1/10H ₂ O	C : 75.66 H : 7.27 N : 12.03 75.67 7.30 12.04
15	H	H	H	1	172-175	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O • 3/5H ₂ O	C : 72.17 H : 6.44 N : 13.29 72.20 6.32 12.89
16	H	CH=CH-CH=CH-		1	197-199	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O • 1/5H ₂ O	C : 75.80 H : 6.08 N : 11.53 75.90 5.95 11.27
17	H	CH ₃	CH ₃	1	163- 164.5	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O	C : 75.65 H : 6.95 N : 12.60 75.37 7.05 12.43
18	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1	194-196	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O	C : 76.42 H : 7.53 N : 11.62 76.25 7.64 11.48
19	CH ₃	H	H	3	154-156	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O	C : 76.05 H : 7.25 N : 12.09 75.96 7.22 11.93
20	t-C ₄ H ₉	H	H	1	136-138	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O • 1/2H ₂ O	C : 74.56 H : 7.62 N : 11.34 74.60 7.46 11.10

(実施例21)

4 - (2 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 - イミダゾリル) - 2,

2 - ジフェニルブチルアミドヨージド

封管中にて4 - (2 - イソプロピル - 1 - イミダゾリル) - 2,

2 - ジフェニルブチルアミド (250mg, 0.720mmol)、ヨウ化メチル

(5.0ml)、アセトン(100ml)及びエタノール(1.0ml)の混合物を10時間加熱攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶し、0.35gの標題化合物を微黄色針状晶として得た。収率99%。

融点：238~239 °C

元素分析値(%) $C_{23}H_{28}IN_3O$ として

計算値 C : 56.45 H : 5.77 N : 8.59

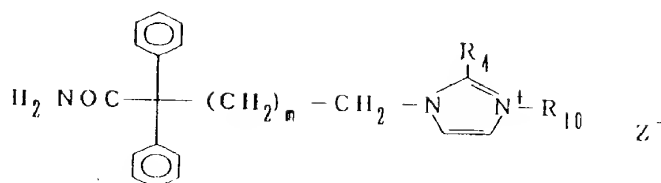
実測値 C : 56.35 H : 5.64 N : 8.73

^1H-NMR (d_6-DMSO , δ) 7.64 (1H, s)、7.61 (1H, s)、7.46 (1H, s)、7.31-7.43 (10H, m)、6.88 (1H, s)、3.81-3.88 (5H, m)、3.24-3.30 (1H, m)、2.73-2.78 (2H, m)、1.16 (6H, d, $J=7.3Hz$)

(実施例22-26)

実施例21の方法に準じ、以下の化合物を合成した(表3)。

[表 3]



実施例	R ₄	R ₁₀	m	Z	融点 (°C)	組 成 式	元 素 分 析 (%) 計 算 値 / 分 析 値
22	CH ₃	CH ₃	1	I	234-236	C ₂₁ H ₂₄ IN ₃ O • 1/5H ₂ O	C : 54.25 H : 5.29 N : 9.04 54.02 5.30 9.00
23	CH ₃	C ₂ H ₅	1	I	189-192	C ₂₂ H ₂₆ IN ₃ O • 3/5H ₂ O	C : 54.35 H : 5.64 N : 8.64 54.54 5.78 8.34
24	CH ₃	CH ₂ ⌡	1	Br	230-232	C ₂₇ H ₂₈ BrN ₃ O	C : 66.12 H : 5.75 N : 8.57 66.41 5.86 8.68
25	C ₂ H ₅	CH ₃	1	I	229 230.5	C ₂₂ H ₂₆ IN ₃ O	C : 55.59 H : 5.51 N : 8.84 55.32 5.51 8.94
26	n-C ₃ H ₇	CH ₃	1	I	215-216	C ₂₃ H ₂₈ IN ₃ O	C : 56.45 H : 5.77 N : 8.59 56.69 5.83 8.89

(実施例27)

3-(2-メチル-1-イミダゾリル)-1,1-ジフェニルプロパノール

200ml 用二口フラスコ中、アルゴン雰囲気下、0℃の 1.8M フェニルリチウム溶液 50ml に、3-(2-メチル-1-イミダゾリル)プロピオン酸エチル (3.37g, 18.5mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液を加えた。10℃にて 3.5 時間攪拌後、室温にて一晩放置した。反応液を水中にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (展開溶媒 ; 酢酸エチル : エタノール = 10 : 1) にて精製後、n-ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、更にエタ

ノールベンゼンから再結晶することにより、320mgの標題化合物を白色針状晶として得た。収率6%。

融点：212~214 °C

元素分析値 (%) $C_{19}H_{20}N_2O \cdot 1/10H_2O$ として

計算値 C : 77.57 H : 6.92 N : 9.52

実測値 C : 77.66 H : 6.87 N : 9.24

1H -NMR ($CDCl_3$, δ) 7.22-7.44 (10H, m)、6.80 (1H, s)、6.72 (1H, s)、3.79-3.84 (2H, m)、2.90 (1H, br s)、2.64-2.69 (2H, m)、2.18 (3H, s)

(実施例28)

3-(2-メチル-1-イミダゾリル)-1,1-ジフェニルブタノール

3-(2-メチル-1-イミダゾリル)プロピオン酸エチルの代わりに3-(2-メチル-1-イミダゾリル)酪酸エチル3.60g (18.3mmol)を用いる以外、実施例24と同様にして、標題化合物600mgを白色結晶として得た。収率11%。

融点：168~169 °C

元素分析値 (%) $C_{20}H_{22}N_2O \cdot 1/5H_2O$ として

計算値 C : 77.49 H : 7.28 N : 9.04

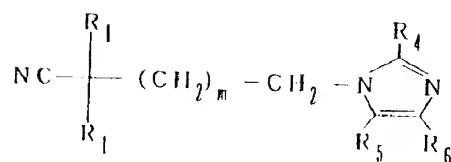
実測値 C : 77.21 H : 7.18 N : 8.90


1H -NMR ($CDCl_3$, δ) 7.19-7.42 (10H, m)、6.87 (1H, d, $J=2.0Hz$)、6.85 (1H, s)、4.25 (1H, 6重線, $J=6.2Hz$)、2.75 (2H, d, $J=5.9Hz$)、2.52 (1H, br s)、2.00 (3H, s)、1.34 (3H, d, $J=6.9Hz$)

(実施例29)

実施例1の方法に準じ、以下の化合物を合成した(表4)。

[表4]

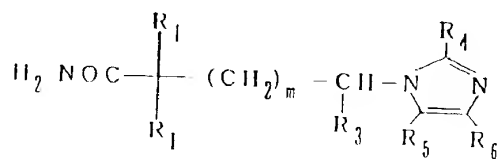






実施例	R ₁	R ₄	R ₅	R ₆	m	融点 (°C) (沸点)	組成式	元素分析 (%) 計算値 / 分析値
29	F- 	CH ₃	H	H	1	(240) 0.8 mmHg	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ • 1/20H ₂ O	C : 71.01 H : 5.10 N : 12.42 71.39 5.50 12.35

(実施例30-33)

実施例11の方法に準じ、以下の化合物を合成した(表5)。

[表5]

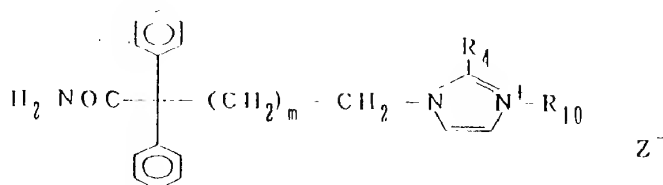


実施例	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	m	融点 (°C)	組成式	元素分析 (%) 計算値 / 分析値
30	F- 	H	CH ₃	H	H	1	206- 207.5	C ₂₀ H ₁₉ F ₂ N ₃ O • 1/5H ₂ O	C : 67.59 H : 5.39 N : 11.82 67.23 5.55 11.63
31		H	H	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	1	147- 148	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O • 1/5H ₂ O	C : 76.38 H : 8.05 N : 10.69 76.28 7.79 10.69
32		H	CH ₃	H	H	4	159 161	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O	C : 76.42 H : 7.53 N : 11.62 76.29 7.53 11.55
33		CH ₃	CH ₃	H	H	1	148 150	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O	C : 75.65 H : 6.95 N : 12.60 75.48 7.16 12.50

(実施例34-53)

実施例21の方法に準じ、以下の化合物を合成した(表6、表7)。

[表6]



実施例	R ₄	R ₁₀	m	Z	融点 (°C)	組成式	元素分析 (%) 計算値 / 分析値
34	CH ₃	n-C ₃ H ₇	1	I	173- 175	C ₂₃ H ₂₈ IN ₃ O • 1/5H ₂ O	C : 56.04 H : 5.81 N : 8.52 55.89 5.68 8.51
35	CH ₃	n-C ₄ H ₉	1	I	164- 166	C ₂₄ H ₃₀ IN ₃ O	C : 57.26 H : 6.01 N : 8.35 57.08 5.94 8.23
36	CH ₃		1	Br	198- 199	C ₂₇ H ₂₇ BrCIN ₃ O • 1/5H ₂ O	C : 61.36 H : 5.23 N : 7.95 61.16 5.08 7.91
37	CH ₃		1	Br	221- 222	C ₂₇ H ₂₇ BrCIN ₃ O	C : 61.78 H : 5.19 N : 8.01 61.54 5.32 7.95
38	CH ₃		1	Br	133- 135	C ₂₇ H ₂₇ BrCIN ₃ O • 1/2H ₂ O	C : 60.74 H : 5.29 N : 7.87 60.78 5.31 7.41
39	CH ₃		1	Br	224- 226	C ₂₈ H ₃₀ BrN ₃ O • 3/10H ₂ O	C : 65.96 H : 6.05 N : 8.24 66.01 5.96 8.17
40	CH ₃		1	Br	210- 212	C ₂₈ H ₃₀ BrN ₃ O • 3/10H ₂ O	C : 65.96 H : 6.05 N : 8.24 65.81 5.97 8.02
41	CH ₃		1	Br	240- 242	C ₂₈ H ₃₀ BrN ₃ O • 3/10H ₂ O	C : 65.96 H : 6.05 N : 8.24 66.00 6.09 8.28
42	CH ₃		1	Br	205- 206	C ₂₇ H ₂₇ Br ₂ N ₃ O	C : 56.96 H : 4.78 N : 7.38 56.74 4.91 7.60
43	CH ₃		1	Br	219- 221	C ₂₇ H ₂₇ Br ₂ N ₃ O • 3/5 i-PrOH	C : 57.14 H : 5.29 N : 6.94 56.88 5.50 6.71

[表 7]

実施例	R ₁	R ₁₀	m	Z	融点 (°C)	組 成 式	元 素 分 析 (%) 計 算 値 / 分 析 値
44	CH ₃		1	Br	139- 141	C ₂₇ H ₂₆ F ₂ BrN ₃ O • 1/2 EtOH	C : 61.21 H : 5.32 N : 7.65 61.34 5.52 7.38
45	CH ₃		1	Br	206- 208	C ₂₇ H ₂₆ F ₂ BrN ₃ O	C : 61.60 H : 4.98 N : 7.98 61.72 5.14 7.96
46	CH ₃		1	Br	225- 262	C ₂₇ H ₂₆ F ₂ BrN ₃ O	C : 61.60 H : 4.98 N : 7.98 61.38 5.05 7.91
47	CH ₃		1	Br	215- 217	C ₂₇ H ₂₆ F ₂ BrN ₃ O	C : 61.60 H : 4.98 N : 7.98 61.40 5.27 7.79
48	CH ₃		1	Br	273- 275	C ₂₇ H ₂₆ BrCl ₂ N ₃ O	C : 57.98 H : 4.69 N : 7.51 57.91 4.75 7.74
49	CH ₃		1	Br	215 217	C ₂₇ H ₂₇ BrN ₄ O ₃	C : 60.57 H : 5.08 N : 10.46 60.56 5.19 10.34
50	CH ₃		1	Cl	248- 249	C ₃₃ H ₃₂ ClN ₃ O	C : 75.92 H : 6.18 N : 8.05 75.54 6.37 7.92
51	CH ₃		3	Br	155- 157	C ₂₉ H ₃₂ BrN ₃ O • 1/10 H ₂ O	C : 65.96 H : 6.24 N : 8.08 66.76 6.21 7.97
52	CH ₃		3	Br	205- 207	C ₂₉ H ₃₁ BrClN ₃ O	C : 62.38 H : 5.70 N : 7.53 62.21 5.90 7.24
53	CH ₃		2	Br	171- 173	C ₂₈ H ₃₀ BrN ₃ O • 1/2 H ₂ O	C : 65.50 H : 6.09 N : 8.18 65.37 6.02 8.30

実験例

1. 摘出モルモット回腸及び心房に対する抗コリン作用

ハートレー系雄性モルモットの後頭部を打撲後、頸動静脈より脱血し、直ちに心臓及び盲腸直近の回腸部を摘出した。

回腸は、長さ約 3 cm の小片として、マグヌス管内に 1 g の負荷を

21

かけて懸垂し、標本の反応を等張性に記録した。栄養液はタイロード液を用い、 O_2 : 95%、 CO_2 : 5%の混合ガスを通気し、液温は32℃とした。アセチルコリンは累積的に投与し、試験化合物は5分間前処理した。試験化合物の親和性 (pA_2) は、シルド法 (Arunlakshana, O. and Schild, H.O. (1959) Brit. J. Pharmacol., 14 48-58) により求めた。

分離した心房はマグヌス管内に 0.5 g の負荷をかけて懸垂し、標本の反応を等尺性に記録した。栄養液はタイロード液を用い、 O_2 : 95%、 CO_2 : 5%の混合ガスを通気し、液温は32℃とした。アセチルコリンは累積的に投与し、試験化合物は10分前に処置した。試験化合物の親和性は回腸の場合と同様にして求めた。結果を表8に示す。

[表8]

実施例番号	抗コリン活性 (pA_2)	
	回 腸	心 房
7	8. 95	8. 21
8	8. 17	7. 08
11	10. 16	8. 88
14	9. 17	7. 73
アトロピン	8. 67	8. 91
オキシブチニン	8. 44	8. 39

本発明の化合物は、心臓のムスカリン受容体よりも、回腸のムスカリン受容体に対し、より選択性を示した。特に実施例8、11、14等の化合物は、10倍以上の選択性を示した。

2 2

2. 律動的膀胱収縮に対する作用

ウィスター系雄性ラットをハロタン麻酔下、背位に固定し、腹部正中切開により露出させた膀胱の頂部からバルーン付きカテーテルを挿入し、巾着縫合した。縫合した上位腹部からカテーテルを導出し、三方活栓を連結、一方にはシリンジを、他方には膀胱内圧測定用の圧トランスデューサーを連結した。バルーン内には約 0.1～0.3ml の蒸留水を注入し、惹起された律動的膀胱収縮が安定した振幅を示すことを確認した後、試験化合物を、予め留置したカテーテルを介して、十二指腸内に投与した。抑制効果は律動的膀胱収縮の振幅の減少から評価した。

本発明化合物は、0.03mg/kg 以上で抑制効果を示した。

3. ベサネコール誘発の下痢に対する作用

アイシーアール系雄性マウスに試験化合物を経口投与し、0.5時間後ベサネコール20mg/kg を皮下投与した。この時発現する下痢症状を0.5時間後まで観察した。

本発明化合物は、0.06mg/kg 以上で下痢の発現を抑制した。

4. 摘出モルモット気管に対する抗コリン作用

ハートレイ系雄性モルモットの後頭部を打撲後、大腿部より脱血し、直ちに気管を摘出した。摘出した気管は、軟骨1～2個分のリング標本としてマグヌス管に1gの負荷をかけて懸垂し、標本の反応を等尺性に記録した。栄養液はタイロード液を用い、 O_2 : 95%、 CO_2 : 5%の混合ガスを通気し、液温は37℃とした。アセチルコリンは累積的に投与し、試験化合物は10分間前処理した。試験化合物の親和性 (pA_2) はシルド法 (Arunlakshana, O. and Schild, H. O. (1959), Brit. J. Pharmacol., 14 48-58) もしくはヴェンロッサム法 (van Rossum, J. M. (1963), Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 143 299-330) により求めた。結果を表9に示す。

[表 9]

実施例番号	抗コリン活性 (pA ₂)	
	気 管	心 房
44	8.28	7.54
50	8.34	7.52
51	8.34	7.70
イプラトロピウム	8.85	8.82

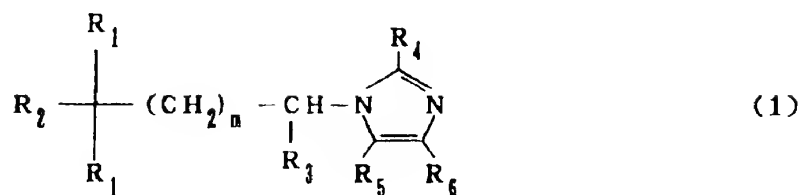
本発明の化合物は、心臓のムスカリン受容体よりも、気管のムスカリン受容体に対し、より選択性を示した。

産業上の利用可能性

以上のことから、本発明化合物は、過敏性腸症候群、頻尿、尿失禁及び慢性気道閉塞性疾患の治療等の医薬用途に有用である。

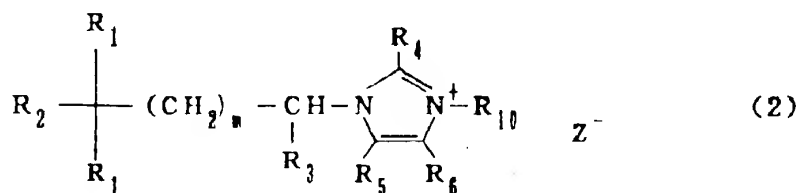
請求の範囲

1. 一般式 (1)



〔式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_2 はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $CONR_7R_8$ 基（式中、 R_7 、 R_8 は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は R_7 と R_8 はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又は $COOR_9$ 基（式中、 R_9 は低級アルキル基を表す）を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 、 R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 、 R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 m は1から6の整数を表す〕で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

2. 一般式 (2)



〔式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニ

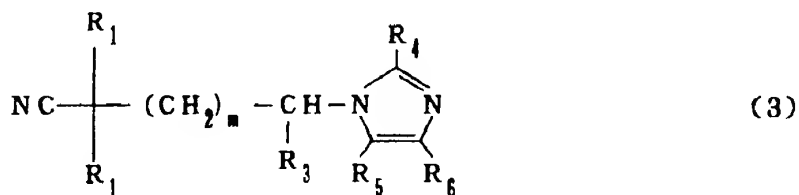
ル基を表し、 R_2 はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $CONR_7R_8$ 基（式中、 R_7 , R_8 は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は R_7 と R_8 はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又は $COOR_9$ 基（式中、 R_9 は低級アルキル基を表す）を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 , R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 , R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 R_{10} は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラルキル基を表し、 m は1から6の整数を表し、 Z はハロゲン原子を表す]

で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

3. R_1 がフェニル基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。
4. R_4 が低級アルキル基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。
5. R_2 がシアノ基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容される得る塩。
6. R_2 がアミド基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。
7. R_2 が水酸基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

26

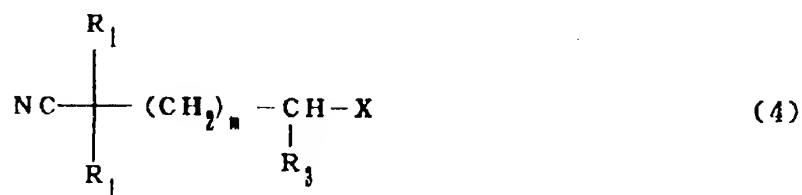
8. 5 - (2 - メチル - 1 - イミダゾリル) - 2, 2 - ジフェニル
 ペンタンニトリルである請求項1記載のイミダゾール誘導体及び
 その薬剤上許容され得る塩。
9. 6 - (2 - メチル - 1 - イミダゾリル) - 2, 2 - ジフェニル
 ヘキサンニトリルである請求項1記載のイミダゾール誘導体及び
 その薬剤上許容され得る塩。
10. 4 - (2 - メチル - 1 - イミダゾリル) - 2, 2 - ジフェニル
 ブチルアミドである請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその
 薬剤上許容され得る塩。
11. 4 - (2 - イソプロピル - 1 - イミダゾリル) - 2, 2 - ジ
 フェニルブチルアミドである請求項1記載のイミダゾール誘導体
 及びその薬剤上許容され得る塩。
12. 一般式 (3)



[式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 , R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 , R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 m は1から6

の整数を表す]

で表される化合物及びそれらの塩を製造するにあたり、一般式
(4)



[式中、 R_1 、 R_3 及び m は前述の通りであり、 X は脱離基を表す]

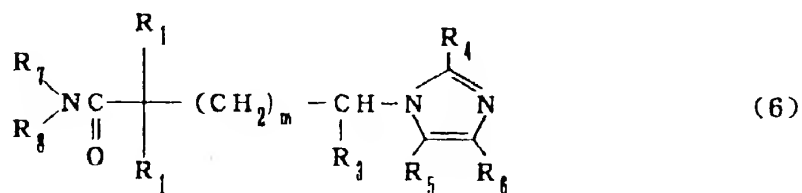
で表される化合物に、一般式 (5)



[式中、 R_4 、 R_5 及び R_6 は前述の通りである]

で表される化合物を反応させることを特徴とする製造法。

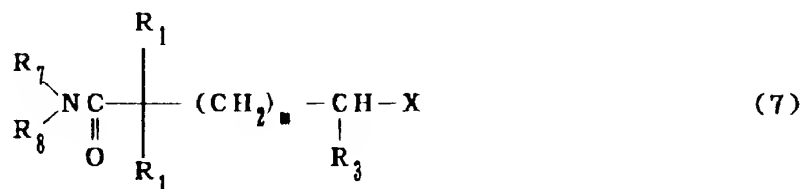
13. 一般式 (6)



[式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 、

R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 , R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 R_7 , R_8 は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は R_7 , R_8 はヘテロ原子を含んでも良いアルキレン鎖で環を形成しても良く、 m は 1 から 6 の整数を表す]

で表される化合物及びそれらの塩を製造するにあたり、一般式 (7)



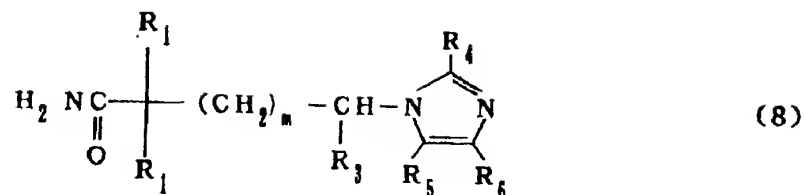
[式中、 R_1 , R_3 , R_7 , R_8 及び m は前述の通りであり、 X は脱離基を表す]

で表される化合物に、一般式 (5)



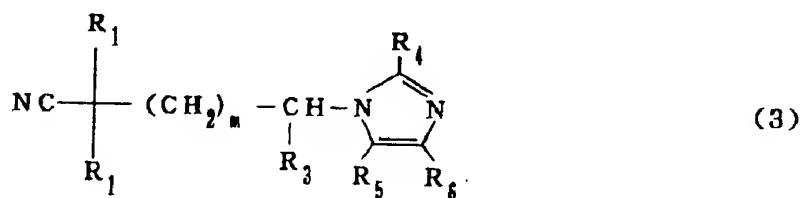
[式中、 R_4 , R_5 及び R_6 は前述の通り]

で表される化合物を反応させることを特徴とする製造法。



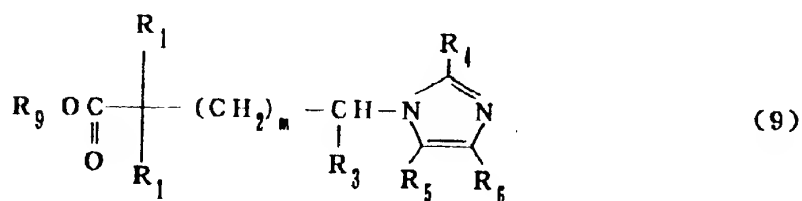
〔式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 , R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 , R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 m は 1 から 6 の整数を表す〕

で表される化合物及びそれらの塩を製造するにあたり、一般式
(3)



[式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び m は前述の通り]
で表される化合物を加水分解することを特徴とする製造法。

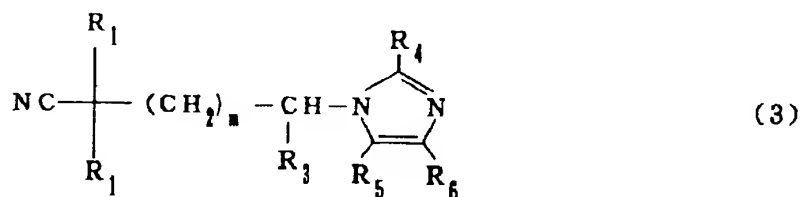
15. 一般式 (9)



30

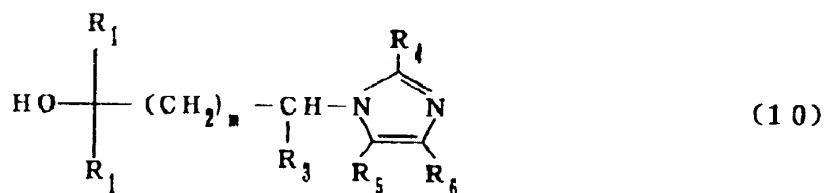
[式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 , R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 , R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 R_9 は低級アルキル基を表し、 m は 1 から 6 の整数を表す]

で表される化合物を製造するにあたり、一般式 (3)



[式中、 R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 及び m は前述の通り]
で表される化合物を加アルコール分解することを特徴とする製造法。

16. 一般式 (10)

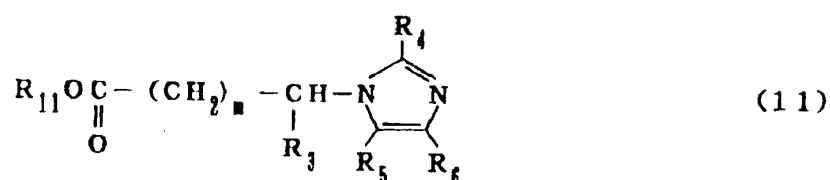


[式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 , R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 , R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 m は 1 から 6

3.1

の整数を表す]

で表される化合物及びその塩を合成するにあたり、一般式 (11)



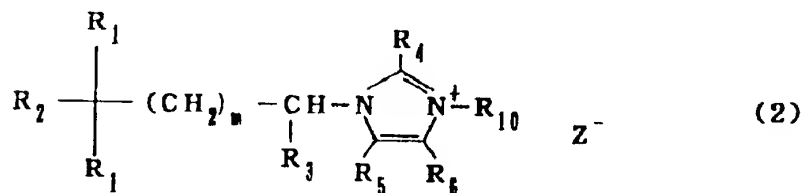
[式中、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び m は前述の通りであり、 R_{11} は低級アルキル基を表す]

で表される化合物に一般式 (12)



[R_1 は前述の通りであり、 Y はリチウム又はマグネシウムハロゲニドを表す] で表される有機金属化合物を反応させることを特徴とする製造法。

17. 一般式 (2)

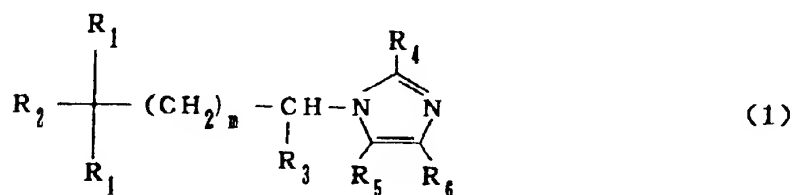


[式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_2 はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 CONR_7R_8 基 (式中、 R_7 、 R_8 は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は R_7 と R_8 はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い) 又は COOR_9 基 (式中、 R_9 は低級アルキル基を表す) を表し、

32

R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 、 R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 、 R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 R_{10} は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラルキル基を表し、 m は 1 から 6 の整数を表し、 Z はハロゲン原子を表す]

で表される化合物を製造するにあたり、一般式 (1)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び m は前述の通り]

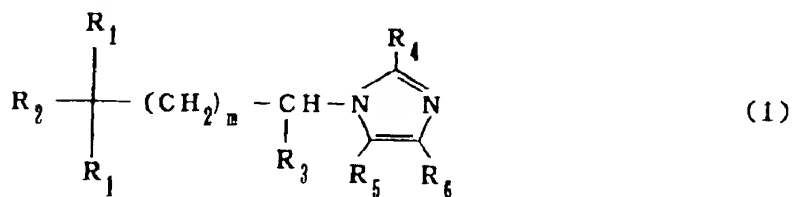
で表される化合物に一般式 (13)



[式中、 R_{10} 及び Z は前述の通り]

で表される化合物を反応させることを特徴とする製造法。

18. 一般式 (1)

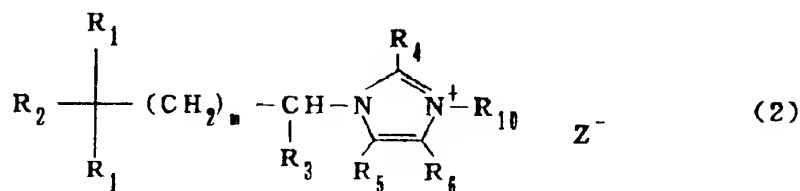


[式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_2 はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、

33

CONR₇R₈基（式中、R₇、R₈は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇とR₈はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又はCOOR₉基（式中、R₉は低級アルキル基を表す）を表し、R₃は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄、R₅及びR₆は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅、R₆の位置でベンゼン環と縮環しても良く、mは1から6の整数を表す]で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有するコリン作動性受容体拮抗薬として有用な薬剤組成物。

19. 一般式(2)

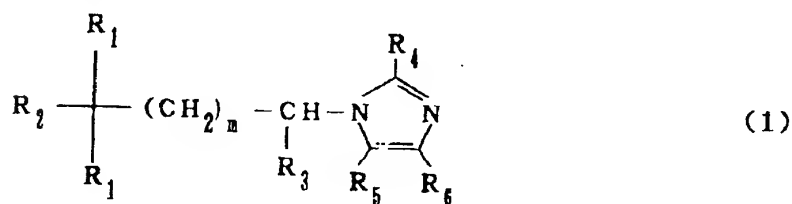


[式中、R₁は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₂はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、CONR₇R₈基（式中、R₇、R₈は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇とR₈はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又はCOOR₉基（式中、R₉は低級アルキル基を表す）を表し、R₃は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄、R₅及びR₆は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅、R₆の位

置でベンゼン環と縮環しても良く、 R_{10} は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアルキル基を表し、 m は1から6の整数を表し、 Z はハロゲン原子を表す]

で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含むコリン作動性受容体拮抗薬として有用な薬剤組成物。

20. 一般式 (1)

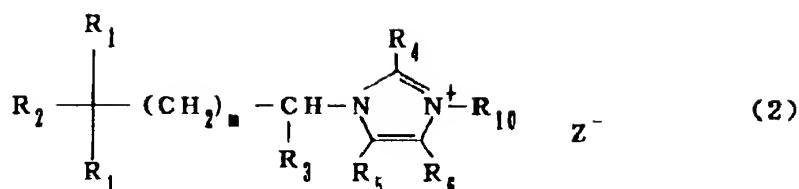


[式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_2 はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $CONR_7R_8$ 基(式中、 R_7 、 R_8 は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は R_7 と R_8 はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い)又は $COOR_9$ 基(式中、 R_9 は低級アルキル基を表す)を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 、 R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 、 R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 m は1から6の整数を表す]

で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含む排尿障害治療用の薬剤組成物。

21. 一般式 (2)

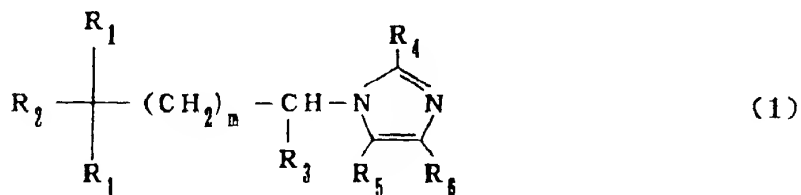
35



[式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_2 はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $CONR_7R_8$ 基（式中、 R_7 , R_8 は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は R_7 と R_8 はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又は $COOR_9$ 基（式中、 R_9 は低級アルキル基を表す）を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 , R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 , R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 R_{10} は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラルキル基を表し、 m は1から6の整数を表し、 Z はハロゲン原子を表す]

で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含む排尿障害治療用の薬剤組成物。

22. 一般式 (1)

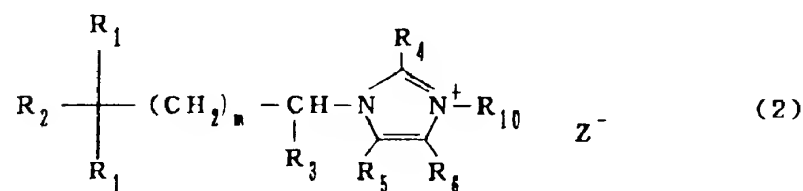


[式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニ

36

ル基を表し、 R_2 はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $CONR_7R_8$ 基（式中、 R_7 、 R_8 は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は R_7 と R_8 はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又は $COOR_9$ 基（式中、 R_9 は低級アルキル基を表す）を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 、 R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 、 R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 m は1から6の整数を表す]で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有する過敏性腸症候群治療用の薬剤組成物。

23. 一般式(2)

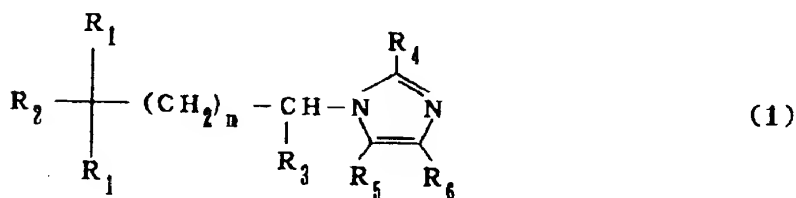


[式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_2 はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $CONR_7R_8$ 基（式中、 R_7 、 R_8 は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は R_7 と R_8 はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又は $COOR_9$ 基（式中、 R_9 は低級アルキル基を表す）を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 、 R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級

アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 、 R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 R_{10} は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラルキル基を表し、 m は1から6の整数を表し、 Z はハロゲン原子を表す]

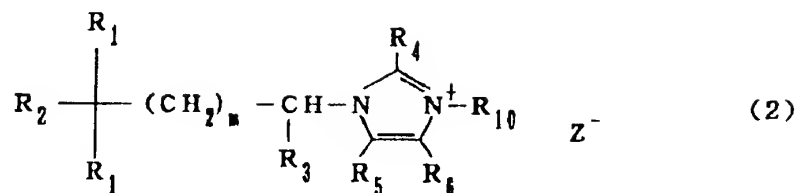
で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含む過敏性腸症候群治療用の薬剤組成物。

24. 一般式 (1)



〔式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_2 はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $CONR_7R_8$ 基（式中、 R_7 、 R_8 は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は R_7 と R_8 はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又は $COOR_9$ 基（式中、 R_9 は低級アルキル基を表す）を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 、 R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 、 R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 m は1から6の整数を表す〕で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有する慢性気道閉塞性疾患治療用の薬剤組成物。

25. 一般式(2)



[式中、 R_1 は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 R_2 はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 CONR_7R_8 基(式中、 R_7 、 R_8 は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は R_7 と R_8 はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い)又は COOR_9 基(式中、 R_9 は低級アルキル基を表す)を表し、 R_3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R_4 、 R_5 及び R_6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 、 R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 R_{10} は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラルキル基を表し、 m は1から6の整数を表し、 Z はハロゲン原子を表す]

で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含む慢性気道閉塞性疾患治療用の薬剤組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/02021

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D233/60, 233/61, 235/08, A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D233/60, 233/61, 235/08, A61K31/415

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 61-12670 (Eli Lilly and Co.), January 21, 1986 (21. 01. 86), &EP, A, 165788&US, A, 44766140	1, 7
A	JP, A, 54-112862 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), September 4, 1979 (04. 09. 79), &DE, A, 2905811&US, A, 4320134	1-25
A	JP, A, 54-183573 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) December 26, 1979 (26. 12. 79), &DE, A, 2917456&US, A, 44355170	1-25
A	JP, A, 55-162777 (Syntex Inc.), December 18, 1980 (18. 12. 80), &EP, A, 15750&US, A, 4293561	1-25
A	JP, A, 57-56464 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) April 5, 1982 (05. 04. 82), &GB, A, 2084150&DE, A, 3137674	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

January 31, 1995 (31. 01. 95)

Date of mailing of the international search report

February 21, 1995 (21. 02. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D233/60.233/61.235/08.
A61K31/415

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D233/60.233/61.235/08.
A61K31/415

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 61-12670 (イーライ・リリー・アンド・カンパニー), 21. 1月. 1986 (21. 01. 86) &EP, A, 165783&US, A, 4766140	1, 7
A	JP, A, 54-112862 (キッセイ薬品工業株式会社), 4. 9月. 1979 (04. 09. 79) &DE, A, 2905811&US, A, 4320134	1-25
A	JP, A, 54-163573 (小野薬品工業株式会社),	1-25

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 01. 95

国際調査報告の発送日

21.02.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

4 C 7 0 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	26. 12月. 1979 (26. 12. 79) &DE, A, 2917456&US, A, 4355170	
A	JP, A, 55-162777 (シンテツクス インコーポレイテッド) 18. 12月. 1980 (18. 12. 80) &EP, A, 15750&US, A, 4293561	1-25
A	JP, A, 57-56464 (小野薬品工業株式会社), 5. 4月. 1982 (05. 04. 82) &GB, A, 2084150&DE, A, 3137674	1-25